THE RECOVERY KERNEL

Loạt tài liệu tham khảo về khoa học thần kinh.

ΔFosB

PHÂN TỬ CỦA THÓI QUEN.

Cơ chế, Di truyền học, Xét nghiệm và Thời điểm loại bỏ – Phiên bản thứ hai.

⚠ TÀI LIỆU GIÁO DỤC VÀ HỖ TRỢ GIẢM THIỆT HẠI — KHÔNG PHẢI LÀ TƯ VẤN Y TẾ HOẶC KIỂM TRA DI TRÙYNG.

Trong trường hợp khẩn cấp, hãy gọi 115 hoặc nhắn tin đến 1800 599 920.

Lưu ý trước khi bắt đầu.

Đây là phiên bản thứ hai của hướng dẫn này, được mở rộng với cơ chế phân tử chính xác hơn, các bằng chứng di truyền thực nghiệm về sự ổn định của ΔFosB (khác với các xét nghiệm di truyền thương mại mà hầu hết mọi người có thể thực hiện), một phần về những gì xét nghiệm DNA và di truyền có thể và không thể cho bạn biết hiện tại, và hai câu hỏi thường được đặt ra trong cộng đồng phục hồi: tại sao việc sử dụng nhiều loại thuốc dường như khiến việc trở lại trạng thái bình thường trở nên khó khăn hơn, và tại sao việc tái nghiện sau một thời gian ngừng sử dụng có chủ ý lại thường trở lại với cường độ mạnh mẽ gần như ngay lập tức.

Các quy tắc cơ bản như phiên bản đầu tiên vẫn được áp dụng: ΔFosB chưa bao giờ được đo trực tiếp trong não của người sống. Mọi thông tin về sự tích tụ và suy giảm của nó đều đến từ các nghiên cứu trên động vật gặm nhấm, các thí nghiệm sử dụng vector virus để can thiệp gen, và một số nghiên cứu trên mô não của người sau khi chết. Các mốc thời gian ở người ở đây là những ước tính, được ghi rõ là như vậy. Những chỗ phiên bản này tự tin hơn phiên bản trước là vì nền tảng khoa học thực sự cụ thể hơn, chứ không phải vì sự không chắc chắn đã biến mất.

Bằng chứng chính.

Các mức độ bằng chứng được sử dụng trong toàn bộ tuyển tập Recovery Kernel cũng được áp dụng ở đây:

- ĐÃ ĐƯỢC XÁC NHẬN — bằng chứng mạnh mẽ, lặp đi lặp lại và có sự đồng thuận (thường là sự đồng thuận từ các mô hình động vật đối với ΔFosB cụ thể; sự đồng thuận ở người được ghi chú khi có).
- XÁC SUẤT CAO — dữ liệu cơ chế hoặc quan sát nhất quán, chỉ ra cùng một hướng.
- MỚI KHẢO SÁT - Có khả năng, giai đoạn đầu, chưa có sự đồng thuận.
- KINH NGHIỆM CỦA TÁC GIẢ/HỆ THỐNG - một mô hình được sử dụng trong quá trình tổng hợp của khuôn khổ này; hãy coi đây là một giả thuyết, không phải là một sự thật.
- CONTROVERSIAL/MIXED — có sự bất đồng trong các nghiên cứu.
- CHƯA ĐƯỢC XÁC NHẬN — được đưa vào vì mọi người thường hỏi, nhưng hiện tại chưa có đủ bằng chứng khoa học.

1. ΔFosB thực sự là gì - Cơ chế, chi tiết:

[ĐÃ XÁC NHẬN] (mô hình động vật; con đường này đã được nghiên cứu kỹ trong các tài liệu khoa học về thần kinh học liên quan đến nghiện, đặc biệt là các nghiên cứu của nhóm Eric Nestler).

ΔFosB là một biến thể cắt ngắn của gen FOSB, và nó hoạt động như một yếu tố phiên mã - một protein có chức năng bật hoặc tắt các gen khác - tập trung ở vùng nhân accumbens, vùng vân trước và vùng răng Hippocampus. Lý do tại sao nó tích tụ thay vì được thiết lập lại sau mỗi lần tiếp xúc là do hai sự kiện hóa học diễn ra liên tiếp:

- Việc cắt ghép loại bỏ cửa thoát. Khi chịu kích thích lặp đi lặp lại, một chuỗi tín hiệu (diễn ra thông qua sự kích hoạt thụ thể dopamine D1, con đường Activin/ALK4 và phức hợp protein SMAD3–PCBP1) khiến cho phân tử tiền mRNA của FOSB được cắt ghép khác với cách thông thường. Protein ΔFosB tạo ra thiếu vùng C-terminal mà protein FosB hoàn chỉnh sử dụng để đánh dấu bản thân cho quá trình phân hủy nhanh chóng bởi hệ thống ubiquitin-proteasome. Thiếu vùng đó, ΔFosB đã tồn tại lâu hơn so với protein gốc của nó, nhưng nó vẫn tương đối dễ bị phân hủy ở giai đoạn này.
- Phosphorylation đóng vai trò như một "cánh cửa" khóa. Casein Kinase 2 (CK2), một enzyme luôn hoạt động trong tế bào thần kinh, thêm một nhóm phosphate vào một vị trí cụ thể — Serine 27 — gần đầu protein ΔFosB. Điều này làm thay đổi hình dạng của protein đủ để bảo vệ nó khỏi hầu hết các con đường khác có thể phá hủy nó. Dạng protein đã được phosphoryl hóa này là dạng đồng phân ổn định, có trọng lượng phân tử từ 35 đến 37 kDa, và tích tụ khi sử dụng thuốc lặp đi lặp lại, đồng thời tồn tại lâu sau khi một lần sử dụng thuốc đã bị đào thải.

Bảng các dạng khác nhau (isoform) dưới đây trình bày sự khác biệt thực tế mà điều này tạo ra.

Isoform.	Khối lượng xấp xỉ.	Điều gì khiến nó trở nên như vậy?	Đường phân hủy.	Sự kiên trì.
FosB toàn chiều dài.	~50 kDa	Vẫn giữ lại cả hai miền degron ở đầu C.	Mục tiêu trực tiếp của ubiquitin-proteasome lên các đoạn C-terminal (vùng cuối) có chức năng phân hủy protein.	Tạm thời - vài giờ.
ΔFosB chưa phosphoryl hóa.	~33 kDa	Splicing thay thế tại ranh giới exon-4/intron-4 loại bỏ các đoạn degron ở đầu C, nhưng serine 27 vẫn không được bảo vệ.	Sự thoái hóa protein thông qua vùng N-cuối bị lộ ra.	Trung bình - vài giờ đến khoảng một ngày.
Phosphorylated ("ổn định") ΔFosB.	~35–37 kDa	Casein Kinase 2 (CK2) phosphoryl hóa Ser27, làm thay đổi hình dạng của protein đủ để chặn các con đường phân hủy còn lại.	Kháng lại quá trình thoái hóa bởi proteasome khi bị phosphoryl hóa.	Persistent — tích tụ trong nhiều tuần khi tiếp xúc lặp đi lặp lại, và có thể phát hiện được trong vài tuần đến khoảng vài tháng sau khi ngừng tiếp xúc trong các nghiên cứu trên động vật gặm nhấm.

Tóm lại: ΔFosB không tích tụ vì có quá nhiều protein này được tạo ra — quá trình phiên mã mRNA thực tế giảm đáng kể ngay sau khi ngừng sử dụng thuốc. Nó tích tụ vì, sau khi được phosphoryl hóa, nó ngừng được loại bỏ với tốc độ bình thường. Ở cấp độ phân tử, quá trình phục hồi chủ yếu là một quá trình chờ đợi cho đến khi loại bỏ một loại protein được tạo ra đặc biệt để chống lại việc bị loại bỏ nhanh chóng.

2. Cảm ứng ΔFosB trên toàn bộ danh sách các chất liên quan đến Recovery Kernel.

"Độ cảm ứng tương đối" đánh giá hiệu lực của hệ thống dopaminergic, tốc độ khởi phát và tần suất dùng lại thông thường – ba yếu tố mà các nghiên cứu trên động vật thường liên quan đến lượng ΔFosB tích tụ.

Chất gây nghiện / Hành vi	Cơ chế chính ảnh hưởng đến sự tăng lên của ΔFosB.	Khởi động tương đối.	Bằng chứng.
Rượu.	Sự tăng đột biến lặp đi lặp lại của GABA/glutamate và dopamine do sử dụng theo kiểu binging.	Mức độ trung bình đến cao (tùy thuộc vào liều lượng/mẫu hình).	ĐÃ THÀNH LẬP (động vật)
Cocaine	Ức chế trực tiếp thụ thể dopamine; tăng đột ngột và nhanh lượng dopamine.	Cao.	ĐÃ THÀNH LẬP (động vật)
Crack cocaine	Cơ chế tương tự như cocaine, được đưa vào cơ thể trong khoảng 8 giây bằng cách hút.	Mức độ rất cao - tốc độ khởi phát nhanh nhất dẫn đến tốc độ gây mê nhanh nhất.	ĐÃ THÀNH LẬP (đối với động vật).
Methamphetamine	DAT/NET đảo ngược — giải phóng dopamine, không chỉ ức chế tái hấp thu.	Rất cao.	ĐÃ THÀNH LẬP (đối với động vật).
MDMA	Giải phóng một lượng lớn serotonin và một lượng vừa phải dopamine.	Mức độ (độc tính thần kinh do serotonin hạn chế tần suất sử dụng lại).	KHẢ NĂNG.
Nicotine.	Sự giảm độ nhạy của thụ thể nicotinic dẫn đến việc sử dụng thuốc thường xuyên (10-20 lần/ngày).	Tần suất cao bù đắp cho hiệu quả thấp của mỗi liều.	ĐÃ THÀNH LẬP (đối với động vật).
Heroin / thuốc opioid kê đơn.	Kích hoạt thụ thể opioid-μ ức chế các tế bào dopamine của vùng bụng não (VTA).	Moderate–High	ĐÃ THÀNH LẬP (đối với động vật).
Fentanyl	Cùng một con đường với heroin, nhưng có độ mạnh vượt trội và tác dụng nhanh hơn.	Cao.	Khả năng.
Benzodiazepines.	Tăng cường hoạt động của GABA-A; ức chế gián tiếp hệ thống dopamine.	Mức độ thấp đến trung bình.	EMERGING
Cần sa (THC)	Kích hoạt CB1 làm giảm ức chế các tế bào thần kinh dopamine ở vùng VTA.	Mức độ thấp đến trung bình.	EMERGING
Ketamine	NMDA antagonism; tác dụng lên hệ dopamin ít trực tiếp hơn so với các chất kích thích.	Mức độ thấp đến trung bình.	EMERGING
GHB	GABA-B agonism; tác động của	Mức độ thấp	EMERGING

Chất gây nghiện / Hành vi	Cơ chế chính ảnh hưởng đến sự tăng lên của ΔFosB.	Khởi động tương đối.	Bằng chứng.
	dopamine gián tiếp và hai pha.	đến trung bình.	
Kratom	Tác dụng của thuốc có thể bao gồm hoạt động như một chất kích thích opioid một phần ở liều cao hơn.	Thấp đến trung bình (tùy thuộc vào liều lượng).	EMERGING
Mephedrone (4-MMC)	Chất ức chế giải phóng đồng thời các chất nền DAT/NET/SERT, có tác dụng tương tự cocaine nhưng thời gian tác dụng ngắn hơn.	Độ mạnh cao - thời gian bán thải ngắn khiến việc dùng thuốc nhiều lần trong ngày trở nên thường xuyên.	EMERGING
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	Cấu trúc tương tự như mephedrone; chất giải phóng serotonin (SERT) chọn lọc mạnh với hoạt tính yếu hơn đối với chất vận chuyển dopamine (DAT).	Mức độ tác dụng trung bình đến cao — ít tác động lên hệ thống dopamine hơn so với mephedrone, nhưng tần suất cần dùng lại tương đương.	KINH NGHIỆM CỦA NGƯỜI SỬ DỤNG/HỆ THỐNG — được suy luận từ nhóm cathinone, không có nghiên cứu chuyên biệt.
Cờ bạc / chơi game / các hành vi lặp đi lặp lại khác.	Cùng một hệ thống phần thưởng, được kích hoạt bởi phương pháp củng cố tỷ lệ thay đổi, thay vì bởi một phân tử.	Mức độ trung bình đến cao, với tần suất tương tác cao.	ĐÃ XÁC LẬP (các mô hình động vật, phần thưởng tự nhiên).
Thực phẩm siêu ngon / đường.	Việc ăn uống quá mức không thường xuyên với thực phẩm chứa nhiều đường/chất béo cho thấy cùng một dấu hiệu ΔFosB trong vùng accumbens như trong các nghiên cứu về chất gây nghiện.	Moderate.	KHẢ NĂNG.

Methedrone chưa từng là đối tượng của một nghiên cứu ΔFosB chuyên biệt; thông tin về nó được suy luận dựa trên phân loại cathinone của nó, chứ không phải từ bằng chứng trực tiếp.

3. Thời gian xử lý – Dữ liệu thực tế cho thấy điều gì.

Không có thời gian cụ thể nào được đo lường trực tiếp ở người sống liên quan đến ΔFosB. Mọi khoảng thời gian dưới đây đều được lấy từ mô não động vật hoặc một số nghiên cứu trên xác người. Hãy coi những thông tin này như một bản đồ về cơ chế sinh học, không phải là một đồng hồ đếm ngược cá nhân.

Giai đoạn.	Đang xảy ra điều gì ở cấp độ phân tử?	Thời lượng khoảng.	Bằng chứng.
Sự tăng đột ngột.	ΔFosB chưa phosphoryl hóa xuất hiện sau một lần tiếp xúc; tồn tại trong thời gian ngắn và phần lớn bị loại bỏ.	Vài giờ đến khoảng một ngày.	ĐÃ THÀNH LẬP (đối với động vật).

Giai đoạn.	Đang xảy ra điều gì ở cấp độ phân tử?	Thời lượng khoảng.	Bằng chứng.
Ổn định.	Tiếp xúc lặp đi lặp lại tạo ra ΔFosB, được phosphoryl hóa bởi CK2, không chứa degron, và do đó, kháng lại sự phân hủy bởi proteasome và tồn tại lâu hơn.	Xây dựng dần trong nhiều ngày hoặc nhiều tuần sử dụng liên tục.	ĐÃ THÀNH LẬP (đối với động vật).
Đỉnh điểm tích lũy.	Tiếp xúc lặp đi lặp lại liên tục giúp tăng tốc độ tích lũy vào nhóm ổn định nhanh hơn so với tốc độ suy giảm.	Khoảng 2-4 tuần sử dụng liên tục và lặp đi lặp lại; mức độ phụ thuộc vào liều lượng/tần suất.	Khả năng xảy ra (tùy thuộc vào loài, phụ thuộc vào liều lượng).
Ngừng hoạt động của mRNA sau lần sử dụng cuối cùng.	FOSB mới được tạo ra giảm đáng kể trong khoảng một ngày sau khi ngừng sử dụng — không có protein mới được tạo ra.	Khoảng 24-48 giờ.	KHẢ NĂNG (đối với động vật)
Sụt giảm protein.	ΔFosB ổn định đã hình thành trước đó phân hủy rất chậm trong vùng vân hạnh nhân và thể vân, mặc dù quá trình phiên mã đã dừng lại.	Vài tuần đến khoảng vài tháng trong các nghiên cứu trên động vật gặm nhấm; có thể phát hiện trong mô người sau khi chết vài ngày, phản ánh tính ổn định cấu trúc thực tế.	KHẢ NĂNG XÁC ĐỊNH CAO (dựa trên mẫu động vật và kết quả giải phẫu tử thi hạn chế).
Tính bền vững cấu trúc / nhiễm sắc.	Sự thay đổi mật độ gai tua và sự tái cấu trúc chromatin (xem Phần 4) kéo dài hơn so với thời gian tồn tại của protein.	Có thể kéo dài tác dụng trong nhiều tháng, vượt quá thời gian đo được sự thay đổi của FosB trong các mô hình động vật.	EMERGING

Đánh giá thực tế: sự suy giảm lớn nhất của protein ΔFosB có khả năng xảy ra trong vài tuần đầu tiên sau khi ngừng sử dụng một chất. Tuy nhiên, và đây là phần mà hầu hết các giải thích bỏ qua, việc loại bỏ protein không giống với việc thiết lập lại mạch nơ-ron. Sự khác biệt này là chủ đề của phần tiếp theo, và nó quan trọng hơn hầu hết mọi thứ trong hướng dẫn này.

4. Chromatin vượt quá thời gian tồn tại của protein.

[ĐÃ XÁC NHẬN] (mô hình động vật)

Trong khi ΔFosB đang hoạt động, nó không chỉ nằm trong nhân tế bào mà còn thu hút các thiết bị tái cấu trúc chromatin đến các gen cụ thể, và các thiết bị này để lại các dấu hiệu tồn tại lâu hơn cả ΔFosB.

- Ở các gen mà nó ức chế, chẳng hạn như c-fos, ΔFosB liên kết với các vị trí AP-1 trên vùng khởi tạo và thu hút Histone Deacetylase 1 (HDAC1). HDAC1 loại bỏ các nhóm acetyl khỏi đuôi histone lân cận (H3K9), làm co rút đoạn DNA đó thành heterochromatin. Gen trở nên khó kích hoạt hơn—một hiện tượng giảm độ nhạy cảm kéo dài ngay cả sau khi protein ΔFosB đã biến mất.
- Tại các gen, nó kích hoạt các gen bao gồm CDK5, tiểu đơn vị thụ thể AMPA GluA2 (GRIA2) và ARC. ΔFosB thu hút BRG1, tiểu đơn vị động cơ cốt lõi của phức hợp tái cấu

trúc chromatin SWI/SNF. BRG1 làm mở cấu trúc chromatin tại các vị trí này, và kết quả là sự gia tăng đáng kể mật độ gai tua gai trên các tế bào thần kinh liên quan đến mạch thưởng.

Đây là giải thích cơ chế cho điều mà những người đang trong quá trình hồi phục đã biết một cách trực quan: thói quen không "kết thúc" chỉ vì cơn thèm dai dẳng đã giảm và protein thúc đẩy nó, về mặt lý thuyết, đã bị phân hủy. Mạch lưới thần kinh đã được tái cấu trúc về mặt vật lý - nhiều gai tiếp nhận hơn, biểu hiện thụ thể khác nhau, một cấu trúc chromatin khác nhau tại các gen cụ thể - và quá trình tái cấu trúc đó là phần "trở về trạng thái bình thường" chậm hơn và kéo dài hơn. Đây cũng là lời giải thích trực tiếp cho Phần 8 và 10 dưới đây.

5. Chất ổn định - Điều gì giữ ổn định so với điều gì tăng đột biến.

Tất cả những yếu tố trong Phần 2 đều thúc đẩy sự tích tụ của ΔFosB thông qua tín hiệu gián đoạn — một sự tăng và giảm đột ngột trong hoạt hóa thụ thể, lặp đi lặp lại. "Chất ổn định", theo nghĩa được sử dụng ở đây, là các loại thuốc và các yếu tố đồng nuôi dưỡng có thể hoặc là tránh mô hình tăng-giảm đó từ thiết kế, hoặc hỗ trợ môi trường sinh hóa xung quanh mà không tác động trực tiếp đến con đường kích hoạt. Không có loại nào trong hai loại này có thể đảo ngược sự tích tụ ΔFosB hiện có — không có gì trong hướng dẫn này có thể làm điều đó nhanh hơn thời gian. Điều chúng có thể làm được là tránh làm tăng thêm sự tích tụ đó, hoặc ngăn các hệ thống lân cận (synthesis dopamine/GABA, chức năng enzyme phụ thuộc vào methyl hóa) trở thành một nguồn căng thẳng bổ sung trong quá trình phục hồi.

Thuốc điều trị các bệnh tâm thần — Những yếu tố nào liên quan đến con đường ΔFosB, và những yếu tố nào không?

Một số loại thuốc tâm thần có thể có cơ chế tác động tương tự với các chất được liệt kê trong bảng ở Phần 2, và câu trả lời trung thực là một phạm vi, chứ không phải là một câu "có" hoặc "không" đơn giản.

Lớp thuốc.	Cơ chế tương tự.	Mức độ liên quan của ΔFosB.	Bằng chứng.
Thuốc chống loạn thần (đặc biệt là các thuốc chặn thụ thể D2 thế hệ đầu tiên, ví dụ như haloperidol).	Không phải là chất thuộc Phân loại 2, nhưng sự ức chế mãn tính thụ thể D2 gây ra những thay đổi thích ứng riêng trong thể vân.	Điều trị kéo dài gây ra các phức hợp AP-1 ổn định, tương tự ΔFosB, trong vùng vân não ở các nghiên cứu trên động vật gặm nhấm - điều này có liên quan đến cơ chế phát triển của bệnh loạn động muộn, một tình trạng thích ứng lâu dài khác nhưng có liên quan.	KHẢ NĂNG (đối với động vật)
Thuốc kích thích (methylphenidate, các muối amphetamine).	Cơ chế DAT/NET tương tự như methamphetamine bất hợp pháp (Phần 2).	Về mặt cơ chế, chất này có khả năng gây ra tác động nhất định, nhưng liều dùng điều trị (liều ổn định, thường là tác dụng kéo dài, dùng một lần mỗi ngày) giúp tránh những đỉnh nồng độ cao và đột ngột, vốn có thể là yếu tố chính gây ra tác động đó. Rủi ro thực tế có thể thấp hơn nhiều so với việc sử dụng sai mục đích, nhưng không phải là không có.	EMERGING — cơ chế chung, mức độ chưa rõ.
Liệu pháp giảm đau bằng thuốc opioid (methadone, buprenorphine).	Cùng loại thụ thể opioid-mu với heroin (Phần 2).	Đây là ý nghĩa lâm sàng thực tế của từ "ổn định": thời gian bán thải dài và liều dùng ổn định được thiết kế đặc biệt để tránh hiện tượng tăng giảm nồng độ thuốc thường gây ra	XÁC SUẤT CAO — dựa trên cơ chế hoạt động đã được chứng minh và có cơ sở lâm

Lớp thuốc.	Cơ chế tương tự.	Mức độ liên quan của ΔFosB.	Bằng chứng.
		sự khởi động mạnh. Đây là một yếu tố quan trọng khiến liệu pháp OAT được công nhận là một chiến lược ổn định dựa trên bằng chứng, chứ không phải là một phần của quá trình nghiện.	sàng.
Benzodiazepine (kê đơn, sử dụng lâu dài).	Cơ chế GABA-A tương tự đã được đánh giá ở mức độ thấp đến trung bình trong Phần 2.	Sử dụng lâu dài gây ra sự phụ thuộc thể chất thực tế và việc ngừng sử dụng có thể gặp nhiều khó khăn, nhưng điều này thường được giải thích nhiều hơn bởi sự giảm/chịu đựng của thụ thể GABA-A hơn là do sự tích tụ đáng kể của ΔFosB.	EMERGING
SSRIs / SNRIs	Không phải là chất thuộc nhóm 2 - ức chế tái hấp thu serotonin/noradrenaline.	Điều trị bằng thuốc chống trầm cảm mãn tính có thể gây ra sự thay đổi của protein ΔFosB trong các nghiên cứu trên động vật, nhưng ở vùng hippocampus và vỏ não trước, chứ không phải ở vùng nucleus accumbens, trong một con đường được cho là hỗ trợ sự tái tạo thần kinh điều trị. Con đường này có lẽ tương tự hơn với "con đường bảo vệ" được kích hoạt bởi tập thể dục (Phần 12) hơn là con đường liên quan đến nghiện. Hội chứng ngừng thuốc thật sự tồn tại, nhưng là do cơ chế thích ứng của thụ thể, không liên quan đến sự thay đổi của ΔFosB ở vùng nucleus accumbens.	MỚI KHỞI ĐỘNG; ĐÃ THÀNH LẬP (hội chứng ngừng thuốc có, cơ chế khác).

Không có lý do nào để ngừng sử dụng một loại thuốc tâm lý cần thiết, và đây không phải là lời khuyên y tế để làm như vậy. Các thuốc như thuốc chống loạn thần, thuốc kích thích, liệu pháp opioid, benzodiazepine và thuốc chống trầm cảm đều có những rủi ro ngừng thuốc thực tế, được ghi nhận độc lập và có thể gây ra các vấn đề y tế nghiêm trọng, bất kể ΔFosB có liên quan hay không. Bất kỳ thay đổi nào đối với phác đồ điều trị thuốc tâm lý nên được thực hiện thông qua bác sĩ kê đơn, người đang quản lý việc điều trị đó, giống như việc ngừng uống rượu hoặc benzodiazepine đột ngột được coi là một quyết định y tế, không phải là vấn đề ý chí.

Yếu tố đồng nuôi dưỡng.

Ba chất dinh dưỡng sau đây chưa được nghiên cứu cụ thể về tác dụng của chúng đối với ΔFosB. Tuy nhiên, mỗi chất có vai trò đã được ghi nhận riêng biệt trong môi trường sinh hóa mà hướng dẫn này đề cập đến, bao gồm khả năng tổng hợp dopamine/GABA và sự đầy đủ của các yếu tố đồng trợ giúp MTHFR/MAOA (Phần 6, Cấp độ 4), nhưng chưa được chứng minh là chất ổn định ΔFosB.

Dinh dưỡng.	Vai trò đã được thiết lập.	Liên kết có khả năng với ΔFosB.
P5P (Pyridoxal-5'-Phosphate – dạng hoạt động của vitamin B6)	Yếu tố đồng trợ giúp bắt buộc cho AADC (chuyển đổi L-DOPA thành dopamine, 5-HTP thành serotonin) và glutamate decarboxylase (tạo GABA). Tình trạng	Khả năng tổng hợp dopamine cao hơn có thể dẫn đến nhiều tín hiệu hơn kích hoạt chuỗi D1/PKA/CREB, từ đó khởi động quá trình phiên mã của gen FOSB

Dinh dưỡng.	Vai trò đã được thiết lập.	Liên kết có khả năng với ΔFosB.
	vitamin B6 thực sự là yếu tố giới hạn tốc độ tổng hợp dopamine và GABA.	(Phần 6, Cấp 3) - đây là một suy luận dựa trên các cơ chế sinh hóa thực tế, chứ không phải là một hiệu ứng đã được đo lường. [MỚI, gián tiếp]
R5P (Riboflavin-5'-Phosphate – dạng hoạt động của vitamin B2 / FMN)	Cofactor cho các enzyme flavoprotein, bao gồm MTHFR (đặc biệt quan trọng đối với những người mang biến thể C677T, vì enzyme của họ nhạy cảm với nhiệt và phụ thuộc vào FAD hơn) và MAOA.	Hai bước cách ΔFosB — tình trạng riboflavin ảnh hưởng đến mức độ hoạt động của MTHFR và MAOA, và những gen này đã có mối liên quan gián tiếp và chưa được chứng minh, ở mức độ cao hơn đối với ΔFosB (Phần 6, Cấp 4). [MỚI, gián tiếp]
Glycinate canxi.	Cung cấp glycine (một chất dẫn truyền thần kinh ức chế và một chất đồng vận thiết yếu của thụ thể NMDA). Sự xâm nhập của canxi thông qua các kênh NMDA và các kênh điện thế kích hoạt CaMKII.	CaMKII là một kinase khác với CK2, và chính CK2 là enzyme phosphoryl hóa Ser27 của ΔFosB (Phần 1). CK2 hoạt động liên tục thay vì chủ yếu được kích hoạt bởi canxi. Không có bằng chứng nào cho thấy mối liên hệ trực tiếp giữa CaMKII và sự ổn định của ΔFosB. [CHƯA ĐƯỢC XÁC ĐỊNH]

Cách tiếp cận thực tế: những yếu tố này hỗ trợ chức năng thần kinh hóa chung, bất kể một người ở giai đoạn nào trong quá trình ΔFosB (như được mô tả trong Phần 3) – không phải vì chúng đã được chứng minh là thay đổi quá trình đó, mà vì dopamine, GABA và các hệ thống enzyme phụ thuộc vào methyl hóa có vai trò quan trọng theo bản thân chúng, với hoặc mà không có tiền sử sử dụng chất.

6. Di truyền và khả năng loại bỏ - Bốn cấp độ bằng chứng.

Di truyền học về sự loại bỏ ΔFosB được chia thành bốn cấp độ, từ bằng chứng mạnh nhất đến yếu nhất. Điều quan trọng là một tuyên bố thuộc cấp độ nào, vì bằng chứng mạnh nhất dành cho các đột biến mà không ai mang theo một cách tự nhiên và không có xét nghiệm thương mại nào kiểm tra được—trong khi các gen mà mọi người thực sự có thể kiểm tra nằm xa hơn so với cơ chế.

Cấp độ 1 — Các đột biến trực tiếp, được thiết kế trên chính gen FOSB.

Đây là bằng chứng mạnh nhất trong toàn bộ lĩnh vực này, và nó đến từ việc đưa gen trực tiếp vào vùng nhân accumbens của chuột thông qua vector virus - chứ không phải từ các biến thể tự nhiên ở người.

Variant	Chức năng của nó.	Ảnh hưởng đến khả năng đào thải.	Bằng chứng.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Một đột biến điểm thay thế serine bằng alanine ở vị trí 27 — CK2 về mặt vật lý không thể phosphoryl hóa alanine.	Ngăn chặn hoàn toàn quá trình phosphoryl hóa ổn định; trong các nghiên cứu sử dụng vector virus để đưa đột biến này vào vùng nhân accumbens, sự loại bỏ ΔFosB diễn ra nhanh chóng hơn đáng kể và sự nhạy cảm hóa hành vi kéo dài bị giảm thiểu.	ĐÃ XÁC NHẬN (động vật, được thiết kế).
FOSB Ser27Glu (S27E) — phosphomimetic.	Thay serine bằng glutamic acid, điều này mô phỏng điện tích âm mà một nhóm phosphate sẽ thêm vào – protein hoạt động như thể nó	Duy trì cấu hình ổn định mà không cần đến CK2. Giữ được sự ổn định kéo dài và các tác động hành vi lâu dài.	ĐÃ XÁC NHẬN (động vật, được thiết kế).

Variant	Chức năng của nó.	Ảnh hưởng đến khả năng đào thải.	Bằng chứng.
	đã được phosphoryl hóa vĩnh viễn.		
Biến thể vị trí nối exon-4/intron-4 của gen FOSB.	Phá vỡ motif liên kết PCBP1/SMAD3, motif này điều khiển quá trình cắt ghép thay thế.	Điều này làm thay đổi quá trình sản xuất protein, hướng lại quá trình đó về protein FosB nguyên vẹn, giữ lại đoạn degron, và protein này được loại bỏ nhanh chóng. Do đó, lượng protein ΔFosB không ổn định được tạo ra sẽ ít hơn.	KHẢ NĂNG (đối với động vật)

Cấp 2 — Các gen tác động qua không gian trong hệ thống điều chỉnh.

Các gen này mã hóa các enzyme và protein phức hợp xử lý mà tác động lên ΔFosB. Sự khác biệt tự nhiên ở người trong các gen này có khả năng quan trọng, nhưng chưa được kiểm tra trực tiếp đối với mức độ ΔFosB ở người—chỉ được suy luận từ cơ chế.

Gen.	Chức năng.	Ảnh hưởng đến khả năng đào thải.	Bằng chứng.
CSNK2A1 / CSNK2B (các tiểu đơn vị xúc tác và điều hòa của CK2).	Mã hóa kinase phosphoryl hóa ΔFosB tại Ser27.	Hoạt động giảm của enzyme CK2 khiến ΔFosB ở trạng thái chưa được phosphoryl hóa, dễ bị tổn thương hơn—có khả năng bị loại bỏ nhanh hơn.	KHẢ NĂNG (động vật, cơ học)
PCBP1 / SMAD3	Hình thành phức hợp nhân điều khiển sự kiện cắt ghép thay thế tạo ra ΔFosB.	Các biến thể gây mất chức năng làm thay đổi lượng sản phẩm phiên mã, hướng sản phẩm về phía protein FosB có chiều dài đầy đủ, từ đó làm giảm lượng ΔFosB ổn định được tạo ra.	KHẢ NĂNG (thuộc về động vật, cơ học)
ACVR1B (bộ thụ thể ALK4)	Receptor nằm phía trước phức hợp liên kết SMAD3/PCBP1, được kích hoạt sau tín hiệu dopamine D1.	Sự suy giảm tín hiệu làm giảm sự thay đổi trong quá trình cắt ghép RNA hướng tới ΔFosB – một yếu tố điều hòa thượng nguồn trên cùng một con đường.	EMERGING (động vật, cơ học)

Cấp độ 3 — Gen hệ thống dẫn truyền thần kinh thượng nguồn.

Đây là những kết quả liên quan đến gen của con người, nhưng các nghiên cứu đằng sau chúng đã đo lường mức độ nghiện, nguy cơ tái phát hoặc mức độ catecholamine, chứ không phải ΔFosB. Mối liên hệ với ΔFosB cụ thể là một suy luận hợp lý dựa trên dữ liệu thực tế, không phải là một kết quả trực tiếp. Hãy đọc cột "mối liên hệ được cho là" với sự hoài nghi thích hợp:

Gen / Biến thể	Chức năng.	Mối liên hệ được cho là với ΔFosB.	Bằng chứng — Đọc kỹ.
DRD1 (bộ thụ thể dopamine D1) và các biến thể di truyền.	Tín hiệu D1 kích hoạt chuỗi phản ứng phiên mã PKA/CREB, khởi động quá trình phiên mã của gen FOSB.	Các biến thể có khả năng tín hiệu cao hơn được đề xuất là có thể làm tăng mức độ hoạt động phiên mã cơ bản, từ đó cung cấp nhiều chất nền hơn cho quá trình tích lũy.	EMERGING — logic có khả năng ảnh hưởng đến quá trình, nhưng chưa được đo lường trực tiếp so với mức độ protein FosB ở

Gen / Biến thể	Chức năng.	Mối liên hệ được cho là với ΔFosB.	Bằng chứng — Đọc kỹ.
			người.
CHRNB2 rs2072661	Một biến thể 3' UTR trong gen của một tiểu đơn vị thụ thể nicotin, có liên quan trong các nghiên cứu ở người với mức độ nghiêm trọng của sự nghiện nicotine và nguy cơ tái phát.	Đề xuất điều chỉnh hoạt động của hệ thống cholinergic để ảnh hưởng gián tiếp đến sự giải phóng dopamine ở vùng mesolimbic, từ đó tác động đến quá trình tổng hợp ΔFosB.	ĐANG KHẢO SÁT - các nghiên cứu trên người đã được trích dẫn đo lường mức độ nghiêm trọng của sự nghiện và nguy cơ tái phát, chứ không phải chính ΔFosB; mối liên hệ với ΔFosB là một suy luận, không phải là một phép đo.
DBH rs1541333	Một biến thể trong enzyme dopamine beta-hydroxylase, enzyme này chuyển đổi dopamine thành norepinephrine.	Đề xuất điều chỉnh sự cân bằng giữa dopamine và norepinephrine trong các mạch thần kinh liên quan đến phần thưởng, làm thay đổi ngưỡng để kích hoạt ΔFosB.	LƯU Ý: Nghiên cứu cơ bản đã đo mức độ catecholamine và đặc điểm nghiện, không phải ΔFosB trực tiếp.

Cấp 4 — Bộ xét nghiệm di truyền thương mại tiêu chuẩn.

Đây là những gen mà một xét nghiệm DNA tiêu dùng thực tế (dữ liệu thô kiểu 23andMe, hoặc bảng xét nghiệm được đề cập ở phần khác trong tài liệu hướng dẫn Recovery Kernel) có thể báo cáo một cách thực tế. Không có gen nào trong số này liên quan trực tiếp đến cơ chế tác động — chúng cách cơ chế đó một hoặc hai bước.

Gen.	Nó thực sự làm gì.	Liên kết đến thông tin về sự loại bỏ ΔFosB.
COMT	Phân hủy dopamine/norepinephrine, chủ yếu ở vỏ não trước. Val/Val = tốc độ loại bỏ nhanh; Met/Met = tốc độ loại bỏ chậm.	Không có dữ liệu trực tiếp. Có thể có mối liên hệ gián tiếp thông qua sự khác biệt tín hiệu dopamine. [KINH NGHIỆM CỦA TÁC GIẢ/HỆ THỐNG]
MTHFR	Điều chỉnh sự trao đổi chất của folate và khả năng methyl hóa trên toàn cơ thể.	Không có bằng chứng nào cho thấy mối liên hệ trực tiếp với sự phân hủy của ΔFosB. [CHƯA ĐƯỢC XÁC LẬP]
OPRM1 (A118G)	Thay đổi ái lực liên kết với thụ thể opioid μ.	Ngay phía trên dòng opioid liên quan đến cường độ khởi phát; không được đo lường dựa trên sự loại bỏ ΔFosB. [ĐANG PHÁT TRIỂN]
GABRA2	Hệ thống thụ thể GABA-A; có liên quan đến nguy cơ nghiện rượu.	Một yếu tố tiềm năng có thể góp phần vào sự ức chế hoạt động của hệ thống dopamin do rượu. [ĐANG KHẢO SÁT]
FAAH (C385A)	Phân hủy anandamide; allele A làm tăng mức độ endocannabinoid cơ bản.	Có thể là một yếu tố gián tiếp góp phần vào sự nhạy cảm với phần thưởng liên quan đến cần sa. [ĐANG KHẢO SÁT]
MAOA	Phân hủy dopamine, serotonin, norepinephrine.	Có thể là một yếu tố gián tiếp ảnh hưởng thông qua tốc độ loại bỏ monoamine. [KINH NGHIỆM CỦA TÁC GIẢ/HỆ THỐNG]

Gen.	Nó thực sự làm gì.	Liên kết đến thông tin về sự loại bỏ ΔFosB.
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Gen vận chuyển serotonin; liên quan đến khả năng phản ứng với căng thẳng trong nhiều nghiên cứu.	Không có bằng chứng nào liên kết gen này với sự thay đổi của ΔFosB. [CHƯA ĐƯỢC XÁC ĐỊNH]
ALDH2	Tham gia vào quá trình chuyển hóa acetaldehyde từ quá trình phân hủy rượu; dạng không hoạt động gây ra tình trạng ửng đỏ.	Ảnh hưởng đến kiểu uống, không phải là ΔFosB. [KINH NGHIỆM CỦA TÁC GIẢ/HỆ THỐNG, gián tiếp]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Các enzyme trong gan giúp loại bỏ phân tử thuốc gốc khỏi máu.	Xác định tốc độ loại bỏ thuốc ra khỏi cơ thể, không phải tốc độ loại bỏ ΔFosB khỏi não. Chỉ xem xét ảnh hưởng gián tiếp từ mô hình tiếp xúc. [KINH NGHIỆM CỦA TÁC GIẢ/HỆ THỐNG, gián tiếp]
HNMT	Chuyển hóa histamine.	Không có bằng chứng xác thực về mối liên hệ với ΔFosB hoặc hệ thống phần thưởng. [CHƯA ĐƯỢC XÁC ĐỊNH]

Hiện tại, không có xét nghiệm thương mại nào có thể dự đoán chính xác số tuần cần thiết để lượng ΔFosB của một cá nhân cụ thể giảm xuống. Tuy nhiên, điều này chỉ phản ánh những gì hiện có trên thị trường, chứ không phải là giới hạn của những gì có thể đạt được. Một quy trình tổng hợp kết hợp giải trình tự mục tiêu của gen FOSB và các yếu tố điều hòa cấp 2 của nó (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B), dữ liệu về methyl hóa toàn bộ bộ gen và theo dõi các dấu ấn sinh học theo thời gian trong suốt quá trình cai nghiện được giám sát, về mặt lý thuyết, có thể giúp một nhóm nghiên cứu tiến gần hơn đến ước tính thời gian loại bỏ ΔFosB được cá nhân hóa. Tuy nhiên, quy trình tổng hợp này vẫn chưa được công bố hoặc xác thực thương mại, vì nó đòi hỏi nhiều hệ thống kiểm tra khác nhau. Hoạt động phối hợp và sử dụng thiết kế nghiên cứu dọc, không phải một bộ dụng cụ duy nhất. Đó là một khoảng trống về nguồn lực và xác thực, chứ không phải là một quy luật tự nhiên. Một người có thiết bị, nguồn tài chính và sự kiên trì phù hợp có thể tạo ra nó.

7. Xét nghiệm DNA và di truyền - Bạn thực sự có thể làm được gì ngày nay?

Xét nghiệm di truyền chuẩn (mảng SNP).

Phân tích kiểu gen dựa trên dữ liệu thô của người tiêu dùng (loại phân tích được sử dụng trong các báo cáo kiểu 23andMe, hoặc bảng phân tích được sử dụng ở các phần khác của tài liệu này) chỉ đọc một tập hợp cố định các vị trí đơn nucleotide đã biết trên toàn bộ bộ gen, bao gồm cả các gen Cấp 3 và Cấp 4 trong các bảng trên. Nó không giải trình tự gen FOSB đủ sâu để tìm thấy các biến thể hiếm hoặc mới, và nó không thể phát hiện các đột biến Cấp 1 được thiết kế, vốn không tồn tại tự nhiên ở người. Nó hữu ích cho các gen mà nó bao phủ; nó không được thiết kế để trả lời câu hỏi cụ thể này.

Phân tích trình tự bộ gen toàn bộ bằng phương pháp bisulfite.

[ĐANG PHÁT TRIỂN] khi áp dụng cho câu hỏi cụ thể này.

WGBS là một phương pháp giải trình tự giúp xác định vị trí methyl hóa DNA – một dạng đánh dấu di truyền – trên toàn bộ bộ gen, thay vì chỉ đọc các biến thể di truyền cố định. Các phiên bản có độ sâu cao hơn (thường được bán với tên gọi "WGBS 30x", chỉ mức độ bao phủ trung bình của quá trình giải trình tự là 30 lần) cung cấp bản đồ methyl hóa dày đặc và đáng tin cậy hơn. Hiện tại, Sequencing.com đang liệt kê sản phẩm WGBS-30x như một trong những cách

chi phí thấp nhất để người tiêu dùng có thể thu được dữ liệu về methyl hóa toàn bộ bộ gen, thay vì thông qua các phòng thí nghiệm nghiên cứu.

Nó có thể cho bạn biết một cách hợp lý: các kiểu methylation là cơ sở của nghiên cứu "đồng hồ epigenetic" (ước tính tuổi sinh học từ DNA trong máu), và việc tiếp xúc mãn tính với chất gây nghiện có liên quan đến sự thay đổi methylation có thể phát hiện được trong các nghiên cứu dựa trên mẫu máu.

Nó không thể cho bạn biết hiện tại: không có biomarker đã được xác thực và công bố nào có thể đo lường trạng thái chromatin đặc hiệu của ΔFosB – quá trình tái cấu trúc HDAC1/BRG1 được mô tả trong Phần 4 – từ mẫu máu hoặc nước bọt. Quá trình tái cấu trúc đó xảy ra ở các tế bào thần kinh của vùng nhân accumbens, và chúng không thể tiếp cận để thử nghiệm ở người sống.

Kết quả WGBS ngày nay cung cấp cho bạn dữ liệu methylation toàn bộ bộ gen, thực tế và thú vị; hiện tại, nó chưa thể chuyển đổi thành một kết quả đánh giá mức độ loại bỏ ΔFosB cá nhân, bất kể dữ liệu thô có tốt đến đâu.

> WGBS có giá trị như dữ liệu thô cho những người muốn xây dựng một bức tranh toàn diện và phát triển về sinh học của chính họ, và đây là một trong những cách rẻ nhất để có được nó. Tuy nhiên, đừng mong đợi báo cáo hiện tại sẽ cung cấp con số "số tuần cho đến khi ΔFosB của bạn biến mất". Lớp phân tích đó chưa tồn tại, cho bất kỳ ai, và ở bất kỳ mức giá nào.

8. Sử dụng đa chất và sự khó khăn trong việc phục hồi về trạng thái bình thường.

[KINH NGHIỆM CỦA TÁC GIẢ/HỆ THỐNG] kèm theo dữ liệu cơ chế và kết quả lâm sàng hỗ trợ.

Những người đang hồi phục từ việc sử dụng nhiều loại chất gây nghiện thường báo cáo rằng họ có quá trình trở lại trạng thái bình thường chậm nhất và khó khăn nhất trong khuôn khổ của chương trình Recovery Kernel, và điều này có một lý do phân tử hợp lý, phù hợp với một lý do lâm sàng đã được ghi nhận rõ ràng.

- Khởi động đồng thời. Hầu như mọi chất trong bảng ở Phần 2 đều thúc đẩy sự tích lũy của ΔFosB thông qua cùng một con đường cuối cùng — tín hiệu dopamine vào vùng vân hạnh — mặc dù chúng tác động thông qua các thụ thể khác nhau (ức chế DAT, kích hoạt opioid mu, tăng cường GABA-A, v.v.). Sử dụng nhiều chất trong cùng một khoảng thời gian không tạo ra các nhóm ΔFosB riêng biệt, song song; thay vào đó, chúng thúc đẩy cùng một nhóm tích lũy từ nhiều hướng cùng một lúc, có khả năng đẩy sự tích lũy lên cao và nhanh hơn so với bất kỳ chất đơn lẻ nào.
- Sự tái cấu trúc chromatin chồng chéo. Các chất khác nhau không nhất thiết tác động lên cùng một tập hợp các gen đích sau ΔFosB. Các chất kích thích, opioid và rượu đều có những đặc điểm tác động riêng biệt đã được ghi nhận trong các nghiên cứu về nghiện. Việc sử dụng nhiều loại chất có khả năng gây ra sự tái cấu trúc chromatin rộng hơn (Phần 4) trên nhiều gen và mạch, tạo ra một "hố" lớn hơn cần vượt qua, chứ không chỉ là tăng liều lượng của cùng một "hố".
- Kết quả lâm sàng đã được ghi nhận. Bất kể cơ chế phân tử nào, rối loạn sử dụng đa chất luôn liên quan đến tỷ lệ tuân thủ điều trị thấp hơn, tỷ lệ tái phát cao hơn và tình trạng cai nghiện phức tạp về mặt y tế so với rối loạn sử dụng một chất duy nhất, như đã được chứng minh trong các tài liệu lâm sàng. Phần này có cơ sở vững chắc hơn so với cơ chế đặc hiệu của ΔFosB - đây là một kết quả đã được chứng minh rõ ràng, bất kể đóng góp phân tử chính xác là gì.

Điều này không có nghĩa là việc phục hồi từ việc sử dụng đa chất gây nghiện là một điều không thể. Khung Recovery Kernel được thiết kế đặc biệt cho những trường hợp khó khăn. Điều này có nghĩa là các mốc thời gian được tính toán dựa trên một chất duy nhất (bao gồm cả những mốc thời gian trong Phần 3) nên được xem là mức tối thiểu, không phải là giới hạn, đối với những người sử dụng nhiều loại thuốc khác nhau.

9. Nghiên cứu điển hình: Bộ ba hóa chất gây nghiện (Meth, Cathinones, GHB)

Sử dụng ma túy liên quan đến "chemsex" — thường là methamphetamine, một chất cathinone như mephedrone ("cat"), và GHB/GBL, đôi khi có thêm MDMA hoặc ketamine — thường được những người sử dụng và các dịch vụ điều trị mô tả là đặc biệt khó để từ bỏ. Phần giải thích về mặt phân tử trong hướng dẫn này giải thích một phần quan trọng của lý do, mặc dù không phải tất cả.

Ma túy.	ΔFosB Induction (từ Phần 2)	Vai trò trong Ba Ngôi.
Methamphetamine	Rất cao.	Cơ chế hoạt động mạnh nhất trong tổ hợp này là sự đảo ngược tác động của DAT/NET, dẫn đến việc giải phóng trực tiếp dopamine, không chỉ đơn thuần là ức chế sự tái hấp thu.
Mephedrone / cathinones ("cat")	Cao.	Thời gian bán thải ngắn đòi hỏi phải dùng thuốc nhiều lần trong một buổi, điều này lại là một yếu tố chính thúc đẩy việc sử dụng thường xuyên.
GHB / GBL	Mức độ thấp đến trung bình.	Một yếu tố ΔFosB đóng vai trò nhỏ, riêng lẻ — tầm quan trọng của nó đối với sự kết hợp này nằm ở một trục khác, liên quan đến sự nghiện thể chất (xem cảnh báo bên dưới), chứ không phải là một trục liên quan đến hệ thống khen thưởng.

Riêng lẻ, chỉ hai trong ba loại thuốc có tác dụng kích thích ΔFosB mạnh. Điều khiển sự kết hợp trở nên đặc biệt khó khăn không phải là do mọi thành phần đều tối đa hóa cùng một cơ chế, mà là do nhiều yếu tố tích lũy khác nhau từ các phần trước trong hướng dẫn này tác động đồng thời trong cùng một buổi.

- Sự kích thích đồng thời các đường dẫn dopamine (Phần 8) — methamphetamine và mephedrone tác động đồng thời lên các đường dẫn dopamine, thay vì tác động theo trình tự.

[ĐÃ XÁC ĐỊNH] Bản thân hoạt động tình dục là một yếu tố kích thích độc lập gây ra sự tăng biểu hiện của ΔFosB, không chỉ là một bối cảnh hành vi. Các nghiên cứu trên động vật (Pitchers et al., 2010, từ cùng một nhóm nghiên cứu đã xác định cơ chế cốt lõi của ΔFosB) cho thấy rằng chỉ riêng kinh nghiệm tình dục thúc đẩy sự tích lũy của ΔFosB trong vùng vân hạnh, vùng chất đen và vỏ não trước - và đáng chú ý là, kinh nghiệm tình dục làm tăng sự nhạy cảm của động vật đối với phần thưởng từ amphetamine. Hai yếu tố củng cố này không chỉ xảy ra đồng thời; có bằng chứng trực tiếp cho thấy chúng làm tăng cường tác dụng của nhau trên cùng một con đường phân tử.

- Cấu trúc phiên sử dụng chất kích thích loại bỏ một yếu tố bảo vệ mà hướng dẫn này liên tục nhắc đến. Các phiên sử dụng chất kích thích thường kéo dài nhiều giờ đến nhiều ngày, với việc sử dụng lại nhiều lần và ít ngủ - và Phần 12 đã chỉ ra rằng tình trạng rối loạn giấc ngủ có thể ảnh hưởng đến quá trình đào thải. Về mặt cấu trúc, đây là sự kết hợp tồi tệ nhất của các yếu tố rủi ro được mô tả trong toàn bộ hướng dẫn, xảy ra đồng thời và lặp đi lặp lại.

GHB/GBL mang một rủi ro riêng biệt và nghiêm trọng, không liên quan đến ΔFosB: tình trạng nghiện có thể phát triển chỉ trong vài tuần sử dụng thường xuyên, và quá

trình cai nghiện diễn ra thông qua cùng một cơ chế GABA như rượu và benzodiazepine. Nó có thể gây ra trạng thái hôn mê, co giật và các biến chứng nghiêm trọng đến mức cần chăm sóc đặc biệt. Ngừng sử dụng GHB/GBL thường xuyên một cách đột ngột và không có sự giám sát của bác sĩ là rất nguy hiểm. Đây là loại cảnh báo tương tự như phần mở đầu của hướng dẫn về rượu - hãy đọc nó một cách nghiêm túc.

Về kết quả: Các nghiên cứu lâm sàng về việc sử dụng methamphetamine liên quan đến hoạt động tình dục sử dụng hóa chất (chemsex) ghi nhận tỷ lệ mắc các vấn đề như trầm cảm, lo âu, PTSD và tâm thần phân liệt cao hơn đáng kể so với dân số chung, và tình trạng này trở nên tồi tệ hơn khi mức độ nghiện tăng lên. Các nghiên cứu điều trị sử dụng GHB/GBL đặc biệt chỉ ra rằng việc sử dụng nhiều loại chất và mức độ sử dụng cao hơn là những yếu tố dự đoán sự kém hiệu quả trong quá trình điều trị. Điều này phù hợp với, nhưng chưa được giải thích đầy đủ bởi, cơ chế ΔFosB được mô tả trong hướng dẫn này – một phần trong số đó là dữ liệu tâm lý và kết quả điều trị đã được ghi nhận độc lập.

10. "Ngày nghỉ" thuốc, "khởi động lại" và lý do tại sao tái phát xảy ra nhanh hơn.

Đây là một trong những phần quan trọng nhất trong hướng dẫn này, bởi vì nó giải thích một điều mà hầu như ai cũng trải qua trong quá trình hồi phục, nhưng rất ít người được giải thích rõ ràng: một sự tạm dừng có chủ ý – một "giai đoạn tạm dừng", một "tháng kiêng", một nỗ lực "khởi động lại" – sau đó là việc quay lại sử dụng, và chứng nghiện trở lại với cường độ gần như nguyên vẹn ngay lập tức. Không phải từ từ tái phát trong nhiều tuần như lần đầu tiên. Nó quay trở lại nhanh chóng, như thể không có thời gian nào trôi qua.

[KHẢ NĂNG CAO] (dựa trên cơ chế chromatin đã được thiết lập trong Phần 4, áp dụng cho quá trình phục hồi - một mô hình đã được chứng minh trong nghiên cứu phục hồi nghiện ở động vật).

Đây là lý do tại sao điều đó xảy ra, được giải thích một cách đơn giản: một khoảng thời gian thực sự cho phép protein ΔFosB tự phân hủy – phần đó của quá trình phục hồi là có thật, và đó là phần mà mốc thời gian trong Phần 3 mô tả. Nhưng Phần 4 mô tả một thứ mà protein để lại khi nó biến mất: chromatin đã được tái cấu trúc ở các gen cụ thể (ức chế c-fos thông qua HDAC1, mở ra CDK5/GluA2/ARC thông qua BRG1), và mật độ gai tua gai (dendritic spine) thực tế tăng lên trên các tế bào thần kinh liên quan đến mạch thưởng. Không có gì trong số đó đảo ngược theo cùng một lịch trình như protein. Mạch thần kinh không trở lại cấu trúc trước khi nghiện chỉ vì ΔFosB biến mất. chính nó đã được kích hoạt — đó là một mạch được chuẩn bị sẵn, đang ở trạng thái tĩnh tạm thời.

Khi sử dụng ma túy lại, nó không kích hoạt ΔFosB trong một mạch chưa từng hoạt động như lần đầu tiên. Thay vào đó, nó kích hoạt lại ΔFosB trên một mạch đã có mật độ gai, biểu hiện thụ thể và khả năng tiếp cận chromatin từ trước – một hệ thống đã được xây dựng một lần và không bao giờ được tháo dỡ hoàn toàn. Việc tái tạo một lượng ΔFosB ổn định, tích lũy trên một mạch đã được kích hoạt có thể đòi hỏi ít lần tiếp xúc lặp lại hơn so với việc tạo ra nó lần đầu tiên, vì phần lớn công việc cấu trúc ở hạ lưu đã được thực hiện. Điều này phù hợp với mô hình "drug-primed reinstatement" cổ điển trong nghiên cứu nghiện ở động vật, trong đó Một lần tái tiếp xúc sau thời gian cai nghiện có thể khôi phục hành vi tìm kiếm chất gây nghiện nhanh hơn nhiều so với thời gian cần thiết để hình thành hành vi đó ban đầu – và đây là lời giải thích sinh học hợp lý nhất cho hiện tượng phổ biến mà mọi người thường mô tả là: "Tôi đột ngột quay lại sử dụng, ngay lập tức, với cường độ như cũ, và không thể giải thích tại sao nó lại quay trở lại nhanh như vậy."

Ý nghĩa thực tế không phải là việc nghỉ ngơi là vô ích – thời gian tiếp xúc giảm vẫn quan trọng, và bất kỳ sự giảm nào trong tổng lượng tích lũy của ΔFosB là một cải

thiện thực tế. Ý nghĩa là, một khoảng nghỉ không nên được lên kế hoạch hoặc coi là một sự khởi động lại từ đầu. Mạch tế bào ghi nhớ nhiều hơn nhiều so với protein, và việc sử dụng lại sau một khoảng nghỉ về mặt sinh học gần với việc tiếp tục câu chuyện hơn là bắt đầu một câu chuyện mới.

11. Lão hóa tế bào và viêm thần kinh.

[ĐANG PHÁT TRIỂN] (các mô hình động vật; một lĩnh vực mới hơn và ít được củng cố hơn so với các Phần 1–4)

Vai trò của ΔFosB vượt ra ngoài các mạch liên quan đến nghiện, ảnh hưởng đến lão hóa tế bào và sinh học ứng xử với căng thẳng. Là một phần của phức hợp nhân tố phiên mã AP-1 (kết hợp chủ yếu với JunD), nó tham gia vào các con đường liên quan đến lão hóa tế bào - trạng thái mà tế bào ngừng phân chia và có một đặc điểm chức năng riêng biệt, thường là gây viêm.

- Ở các tế bào thần kinh sau giai đoạn phân chia (không thể phân chia), căng thẳng mãn tính hoặc độc tố thần kinh có thể khiến tế bào rơi vào một trạng thái liên quan gọi là lão hóa sớm do căng thẳng (SIPS). Hoạt động kéo dài của ΔFosB, cùng với một yếu tố liên quan (EGR3), có liên quan đến sự tăng biểu hiện của các gen liên quan đến phản ứng tổn thương DNA (GADD45B/G) và p21 (CDKN1A), điều này trong bối cảnh này có thể làm suy giảm khả năng tạo hình khớp thần kinh và làm giảm sự sinh neurogenesis ở vùng hippocampus.
- Ở các tế bào không thần kinh—tế bào hình sao và vi bào—hoạt động kéo dài của AP-1 liên quan đến Hiện tượng tiết đặc trưng liên quan đến lão hóa (SASP): các tế bào thần kinh đệm lão hóa tiết các phân tử tín hiệu gây viêm, có thể lan truyền tình trạng viêm thần kinh nhẹ sang các tế bào lân cận. Sự gia tăng mãn tính của hormone gây căng thẳng (CRF, glucocorticoid) có khả năng làm trầm trọng thêm vòng luẩn quẩn này.
- Mối quan hệ này không phải lúc nào cũng gây hại—bối cảnh và vùng não đóng vai trò quan trọng. Ở vùng dưới đồi, sự tăng biểu hiện của ΔFosB liên quan đến các tác động trao đổi chất bảo vệ ở các mô hình động vật lão hóa (tăng khả năng dung nạp glucose, giảm tăng cân liên quan đến tuổi tác). Trong một số nghiên cứu về bệnh động kinh và mô hình bệnh Alzheimer, sự tích tụ của ΔFosB ở vùng hippocampus dường như hạn chế sự mất tế bào do kích thích quá mức, ngay cả khi nó làm suy giảm một số chức năng trí nhớ—một sự đánh đổi thực sự chứ không phải là một tác động tiêu cực đơn thuần.

Phần này được đưa vào để cung cấp thông tin đầy đủ và vì đây là một lĩnh vực nghiên cứu đang được quan tâm liên quan đến cùng một phân tử — không phải vì nó thay đổi bất cứ điều gì trong các phần về thời gian phục hồi ở trên. Đây là một lĩnh vực nghiên cứu mới hơn và chưa được nghiên cứu kỹ càng so với cơ chế gây nghiện được trình bày trong Phần 1 và 4.

12. Điều gì thực sự có tác dụng – Được hỗ trợ bởi cùng một tài liệu.

- Sự kiên trì cai nghiện là yếu tố quan trọng nhất, và là điều duy nhất có thể ngăn chặn sự gia tăng nhanh hơn tốc độ suy giảm của lượng chất tích tụ trong cơ thể.

[ĐÃ XÁC NHẬN] Tập thể dục tự nguyện cũng gây ra sự thay đổi của protein ΔFosB trong vùng vân hạnh (nucleus accumbens) — thông qua một con đường khác so với các chất gây nghiện, một con đường liên quan đến khả năng phục hồi và giảm hành vi tìm kiếm chất gây nghiện ở các mô hình động vật, thay vì con đường gây ra các tác động tiêu cực. Cùng một loại protein, được kích hoạt theo một cách khác, có thể chống lại thói quen thay vì thúc đẩy nó.

- Giấc ngủ - Quá trình thanh thải proteasome phụ thuộc rộng rãi vào giấc ngủ đầy đủ; tình trạng thiếu ngủ mãn tính có thể gây cản trở quá trình phục hồi (chưa được chứng minh).

- Giảm căng thẳng — căng thẳng mãn tính tự nó thúc đẩy sự tích lũy của ΔFosB thông qua trục HPA, và sự tích lũy này chồng lên sự tích lũy do chất gây nghiện.
- Thời gian, một cách thực tế — giai đoạn duy trì ổn định được mô tả trong Phần 3 và 4 có thể kéo dài từ vài tuần đến vài tháng, chứ không phải chỉ vài ngày. Việc kỳ vọng một mốc thời gian hai tuần là toàn bộ câu chuyện có thể tạo ra một yếu tố kích hoạt gây tái phát không cần thiết khi cơn thèm trở lại sau đó vì lý do sinh học — và theo Phần 10, việc sử dụng lại vào thời điểm đó sẽ kích hoạt lại các mạch thần kinh đã được "khởi động", chứ không phải là trạng thái "nguyên sơ".

Lưu ý cuối cùng.

ΔFosB giải thích, ở cấp độ cơ chế, tại sao một thói quen có thể tiếp tục tác động đến một người rất lâu sau khi những lý do để dừng lại đã rất rõ ràng — và tại sao một sự thay đổi, dù là chân thành, cũng không giống như việc quay ngược thời gian. Nó không phải là toàn bộ bức tranh, nó hiện tại chưa thể kiểm tra được ở một người sống với độ chính xác mà mọi người mong muốn, và không có xét nghiệm nào hiện nay có thể cung cấp một ngày "xóa bỏ" cá nhân. Hãy sử dụng nó theo cách mà toàn bộ khung "Recovery Kernel" yêu cầu bạn sử dụng bất kỳ phần sinh học nào — như một lớp thông tin trung thực, liên tục phát triển trong một bức tranh lớn hơn, không phải như một phán quyết.

Các tài liệu tham khảo liên quan trong bộ sách này: Hướng dẫn phục hồi sau nghiện rượu, Hướng dẫn phục hồi sau nghiện cocaine, Hướng dẫn phục hồi sau nghiện crack cocaine, và Tuyển tập quy trình toàn diện (Tập III - Nghiện hành vi và các cạm bẫy dược lý, và Tập I - Giai đoạn khủng hoảng và nền tảng sinh học).